



⑯ 日本国特許庁

公開特許公報

特許願  
(特許法第38条ただし書きの規定による特許出願)

昭和48年8月20日

特許庁長官 斎藤英雄殿

1. 発明の名称

4-エニル-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[3,4-d]ビリジン-1,4-ジオンの製造法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数

2

3. 発明者 イハキシダウチヨウ  
住所 大阪府茨木市大同町2番9号  
氏名 確井義郎 (ほか2名)

4. 特許出願人

住所 大阪市東区道修町2丁目27番地  
名称 (293) 武田薬品工業株式会社  
代表者 小西新兵衛

5. 代理人

郵便番号 532  
住所 大阪市東淀川区十三西之町4丁目54番地  
武田薬品工業株式会社 大阪工場内  
氏名 (5844) 井理士松居祥  
東京連絡先(特許法規課)電話273-3311

⑪特開昭 50-46697

⑬公開日 昭50(1975)4.25

⑭特願昭 48-93173

⑮出願日 昭48(1973)8.20

審査請求 未請求 (全4頁)

序内整理番号

661744

⑯日本分類

16 E612

⑰Int.C12

C07D471/04

(C07D471/04)

C07D237/00

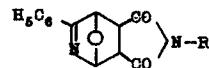
明細書

1. 発明の名称

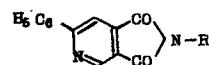
4-エニル-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[3,4-d]ビリジン-1,4-ジオンの製造法

2. 特許請求の範囲

1) 一般式



(式中Rは脂肪族基または芳香族基を表わす。)  
で示される化合物を酸あるいは塩基の存在下に脱水反応に付して一般式

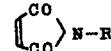


(式中Rは前記と同義)

で示される化合物となし、これにヒドライジンを反応させることを特徴とする4-エニル-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[3,4-d]ビリジン-1,4-ジオンの製造法

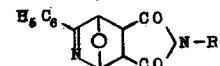
リジン-1,4-ジオンの製造法

2) 4-エニルオキサゾールと一般式



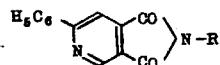
(式中Rは脂肪族基または芳香族基を表わす。)

で示されるR-置換マレイミドをデイルス・アルダーア型付加反応に付して一般式



(式中Rは前記と同義)

で示される化合物を得、これを酸あるいは塩基の存在下に脱水反応に付して一般式



(式中Rは前記と同義)

で示される化合物となし、これにヒドライジンを反応させることを特徴とする4-エニル-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[3,4-d]ビリジン-1,4-ジオンの製造法

## 3. 発明の詳細な説明

本発明はすぐれた降圧利尿作用を有し、降圧利尿剤として有用な1,4-ジモルホリノーカーフエニルピリド[3,4-*a*]ピリダジン製造の重要な中間体である7-フエニル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,4-*a*]ピリダジン-1,4-ジオンの有利な製造法に関する。

これまで本発明の目的化合物7-フエニル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,4-*a*]ピリダジン-1,4-ジオンを製造するにはまず、2-フエニルピリジン-4,5-ジカルボン酸を種々の方法で合成し、これを酸無水物となした後、ヒドライジンを反応させるとする方法が行なわれてきた。しかしながら、これらの原料である2-フエニルピリジン-4,5-ジカルボン酸を合成するにはそれれ数工程を必要とするうえ、酸無水物とするための脱水反応を必要とするので工業的に有利とはいえない。本発明者らは、これらの従来の合成経路とは全く別の合成経路を開発

すべく種々研究を重ねた結果、4-フェニルオキ

サゾールとニ-置換マレイミドとをディールス・

アルダー型付加反応に付すと、ニ-置換マレイミ

ドは容易に付加反応を行ない好収率で付加反応物

を生成し、しかもこの付加反応物は酸あるいは塩

基で処理することによりイミド環の開裂を伴なう

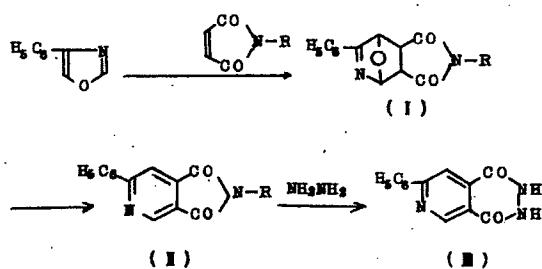
ことなく容易にピリジン誘導体となり、これ等に

ヒドライジンを反応させると一挙に7-フエニル-

1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,4-*a*]ピリダジン-1,4-ジオンに好収率で変換

されることを知り、本発明を完成した。

本発明の反応を式で示せば次の通りである。



(式中 R は脂肪族基または芳香族基を示す。)

本発明の方法は、まず4-フェニルオキサゾールとニ-置換マレイミドとが適当な溶媒中で反応させられる。本反応における溶媒としては反応に支障がなければいかなる溶媒でもよいが、一般にベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類が適当である。反応温度は通常用いる溶媒の沸点付近まで加温してもよく、反応時間は通常 8-24 時間程度行なうのがよいが、必要に応じて短縮または延長してもよい。本工程に使用される原料のニ-置換マレイミドは、たとえば無水マレイミドとアミン類を反応させアミド酸を生成させこれを無水磷酸で脱水することにより容易に得ることができる。ニ-位の置換基は脂肪族基または芳香族基であり、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ベンチル、ヘキシルなどのアルキル基、フェニル、ナフチル基などのアリール基があげられ、これらのアルキル、アリール基は反応に支障がなければさらに適当な置換基、た

とえばハロゲン、ニトロなどを有していてもよい。

もう一方の原料である4-フェニルオキサゾール

はフェナシルプロミドとホルムアミドを反応させ

て容易に得ることができる。一般式(I)の付加

化合物は反応液の漸漸冷却によつて析出するので、

これを沪取り適当な溶媒から再結晶してもよい。

また、再結晶を行なうことなく次の反応に用いる

こともできる。なお、一般式(I)の化合物は文

献未載の新規化合物である。

つぎに一般式(I)の化合物を適当な溶媒中少

量の酸類あるいは塩基類を添加する。溶媒として

は反応に支障がないかぎりいかなる溶媒でもよい

が、メタノール、エタノール、イソプロパノール

などのアルコール類、アトロヒドロフラン、イソ

ブロビルエーテル、ジオキサンなどのエーテル類

、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭

化水素類が適当である。用いる酸類としては、有

機酸、無機酸いづれでもよいが、有機酸としては

乳酸、酢酸、プロピオン酸、安息香酸、トルエン

スルホン酸などがあげられ、無機酸としては塩酸、

硫酸、硝酸、磷酸などがあげられる。また酸性型のイオン交換樹脂も固形酸として用いることができるし、いわゆるルイス酸（たとえば、無水塩化亜鉛、無水塩化アルミニウム、塩化第二錫、四塩化チタンなど）も用いることができる。また塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラートなどのナトリウムアルコラートなどがあげられる。

この反応の反応温度は、50-150°Cが適当であるが、用いる溶媒により沸点付近まで加熱してもよい。反応時間は通常0.5-5時間であるが必要に応じて短縮または延長してもよい。一般式（I）の化合物は溶媒を留去後、適当な溶媒を加えて溶解し希アルカリ水溶液で洗浄後溶媒を除去、残留物を適当な溶媒で再結晶することにより精製することができる。また、再結晶による精製を行う事なく次の反応に用いることもできる。一般式（I）の化合物も文献未載の新規化合物である。

ニルビリド[3,4-d]ピリジンに導かれ、さらに、モルホリンとの反応により1,4-ジモルホリノ-7-フェニルビリド[3,4-d]ピリジンに導かれる。

つぎに本発明方法の具体例として実施例をあげる。

#### 実施例1

N,3-ジフェニル-7-オキサ-2-アザビチクロ[2,2,1]ヘプト-2-エン-5,6-カルボキシイミドの合成

4-フェニルオキサゾール1.1.6部、N-フェニルマレイミド1.4部をベンゼン11.0部に加え3.2時間加熱還流後冷却し析出結晶を汎取、酢酸エチルから再結晶するとN,3-ジフェニル-7-オキサ-2-アザビチクロ[2,2,1]ヘプト-2-エン-5,6-カルボキシイミドが融点183-185°Cの無色針状晶として得られる。

収量2.6部 収率95.6%

C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 計算値 C, 71.69 H, 4.43 N, 8.89

特開 昭50-46697(3)

つぎに一般式（I）の化合物にヒドラジンを反応させる。本反応における溶媒としては反応に支障がないかぎりいかなる溶媒でもよいが、一般にアルコール類が適当である。反応温度は通常50-150°Cが適当であるが用いる溶媒によつては沸点付近まで加温してもよい。反応時間は0.5-5時間が適当であるが、必要に応じて短縮または延長してもよい。一般式（I）で示される7-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[3,4-d]ピリジン-1,4-ジオンは反応液を水で希釈し析出結晶を汎取しこれを希水酸化アルカリ液で処理して不溶物を除いたのち酸で中和するか、あるいは反応液から溶媒などを留去し残渣を希水酸化アルカリ液で処理して不溶物を除いたのち酸で中和することによつて得ることができる。

このようにして得られた7-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[3,4-d]ピリジン-1,4-ジオンは、たとえばオキシ塩化鉄との反応により1,4-ジクロロ-7-フェニル

実験値 C, 71.55 H, 4.1  
N, 8.73

#### 実施例2

N-エチル-3-フェニル-7-オキサ-2-アザビチクロ[2,2,1]ヘプト-2-エン-5,6-カルボキシイミドの合成

4-フェニルオキサゾールとN-エチルマレイミドを原料として実施例1と同様に処理するとN-エチル-3-フェニル-7-オキサ-2-アザビチクロ[2,2,1]ヘプト-2-エン-5,6-カルボキシイミド（融点163-164°C）の無色プリズム晶（ベンゼンから再結晶）が得られた。収率97%

C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 計算値 C, 66.65 H, 5.22 N, 10.37

実験値 C, 66.77 H, 5.21 N, 10.36

#### 実施例3

N,2-ジフェニルピリジン-4,5-カルボキシイミドの合成

エタノール 1300部に N, 3-ジフェニル-7-オキサ-2-アザビチクロ[2,2,1]ヘプト-2-エン-5,6-カルボキシミド 4. 8部を加えついで塩化第二錫 2部を加え1.5時間加熱還流したのち減圧下にエタノールを除去する。残留分にクロロホルム 100部を加えて溶解し1%水酸化ナトリウム溶液 100部で洗浄しクロロホルム溶液を乾燥後留去、残渣をベンゼンから再結晶すると N, 2-ジフェニルビリジン-4, 5-カルボキシミドが融点 238.5-241°Cの無色結晶として得られる。収量 3.6部  
収率 80%

$C_{15}H_{12}N_2O_2$  計算値 C, 71.41 H, 4.80 N, 11.11  
実験値 C, 71.49 H, 4.69 N, 11.15

#### 実施例 4

N-エチル-2-フェニルビリジン-4,5-カルボキシミドの合成  
N-エチル-3-フェニル-7-オキサ-2-

却下水酢酸を加え pH 4-5とする。析出結晶を沪取水洗後乾燥すると 7-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[3,4-d]ビリジン-1,4-ジオンは灰白色結晶性粉末として得られる。融点 280°C以上 IR-スペクトルは別途合成品とすべて一致する。収量 2.3部  
収率 96%

$C_{15}H_{10}N_2O_2$  計算値 C, 65.26 H, 3.79 N, 17.57  
実験値 C, 64.75 H, 3.60 N, 17.20

#### 実施例 5

N-エチル-2-フェニルビリジン-4,5-カルボキシミドおよびヒドロビリジンヒドロートから実施例 5 と同様の操作により 7-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[3,4-d]ビリジン-1,4-ジオンを得る。得られたものの IR-スペクトル、融点は別途合成の標品のそれらと一致した。

代理人弁理士 桜居祥二

特開昭50-46697(4)  
アザビチクロ[2,2,1]ヘプト-2-エン-5,6-カルボキシミドを原料として実施例 3

と同様の操作により N-エチル-2-フェニルビリジン-4,5-カルボキシミド(融点 163-164°C)の黄色鱗片晶(エタノール)を得る。5

収率 85%

$C_{15}H_{12}N_2O_2$  計算値 C, 71.41 H, 4.80 N, 11.11  
実験値 C, 71.49 H, 4.69 N, 11.15

#### 実施例 6

7-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[3,4-d]ビリジン-1,4-ジオンの合成

N, 2-ジフェニルビリジン-4,5-カルボキシミド 3部、80%ヒドロゲンヒドロート 30部をエチレングリコール 30部に加え、108-110°Cに 50 分間加熱反応させたのち減圧下に濃縮、残留分を 3%水酸化ナトリウム水溶液 80部に加えて溶解し不溶物を沪去する。沪液に冷

#### 6. 添付書類の目録

(1) 明細書 1通  
(2) 委任状 1通  
(3) 特許願 練本 1通

#### 7. 前記以外の発明者

フリガナ ヒカルダクウスモリダイ  
住所 神戸市東灘区鷹森台4丁目10番地の1  
フリガナ シマモトノリオ  
氏名 鳩本典夫  
フリガナ カワニシシダイワヒガシ  
住所 兵庫県川西市大和東5丁目18番14号  
フリガナ ハラユキオ  
氏名 原勇喜男